

JC525 U.S. PTO
09/492392

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **12 MAI 1998**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

28 JUL 1997

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

97 09557 -

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

DATE DE DÉPÔT

28.7.97

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ demande initiale

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent

références du correspondant

téléphone

01.01.1994

ST 97023

01.55.71.71.14

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ diffère

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☒ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

3 . 0 . 4 . 4 6 3 2 . 8 . 4

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

RHONE-POULENC RORER S.A.

Forme juridique

Nationalité (s)

Française

Adresse (s) complète (s)

**20 Avenue Raymond Aron
92160 ANTONY**

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande

n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire) (inscriptions)

LOBJOIS Française

SIGNATURE DU PREPOSE A LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : (1) 42 94 52 52 - Télécopie : (1) 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

97 09557

ST 97023

TITRE DE L'INVENTION : DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES
COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

LE (S) SOUSSIGNÉ (S) RHONE-POULENC RORER S.A.
20 avenue Raymond Aron
92160 ANTONY

DÉSIGNE (NT) EN TANT QU'INVENTEUR (S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

COMMERÇON Alain - 1 bis rue Charles Floquet, 94400 VITRY SUR SEINE

BOUCHARD Hervé - 7 allée de la Prévôté, 94320 THIAIS

RIBEILL Yves - 7 place des Alouettes, 91360 VILLEMOISSON SUR ORGE

BACQUE Eric - 19 rue Colas, 91390 MORSANG SUR ORGE

RONAN Baptiste - 15 allée des Noisetiers, 92140 CLAMART

BARRIERE Jean-Claude - 24 rue Max Ernst, 91400 BURES SUR YVETTE

PUCHAULT Gérard - 7 rue des Marguilliers, 77139 MARCILLY

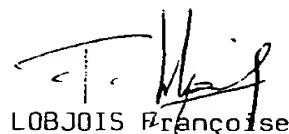
TERRIER Corinne - 98 bis avenue du Colonel Fabien, 93190 LIVRY GARGAN

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

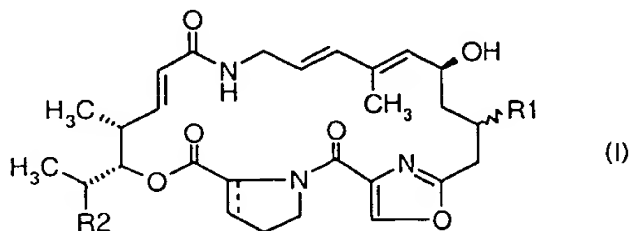
Antony, le 18 août 1997

RHONE-POULENC RORER S.A.
Fondé de Pouvoir


LOBJOIS Françoise

DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés du groupe A des streptogramines de formule générale :



dans laquelle

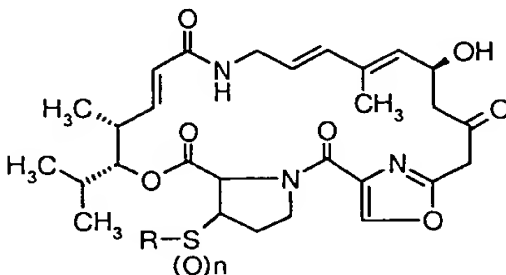
- R_1 est un radical $-NR'R''$ pour lequel R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R'' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou $-OR'''$, R''' étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou $-NR_3R_4$, R_3 et R_4 pouvant représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre,
- R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et
- la liaison \equiv représente une liaison simple ou une liaison double,

ainsi que leurs sels, qui présentent une activité antibactérienne particulièrement intéressante et un bon degré de stabilité métabolique.

Parmi les streptogramines connues, la pristinamycine (RP 7293), antibactérien d'origine naturelle produit par *Streptomyces pristinaespiralis* a été isolée pour la première fois en 1955. La pristinamycine commercialisée sous le nom de Pyostacine[®] est constituée principalement de pristinamycine IIA associée à la pristinamycine IA.

Un autre antibactérien de la classe des streptogramines : la virginiamycine, a été préparé à partir de *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955)]. La virginiamycine (Staphylomycine[®]) est constituée principalement de facteur M_1 associé au facteur S.

Des dérivés hémisynthétiques de streptogramines de structure :

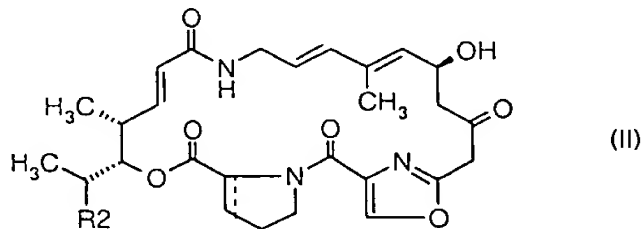


pour lesquels n est 0 à 2 ont été décrits dans les brevets EP 135410 et EP 191662 .
Associés à une composante hémisynthétique du groupe B des streptogramines, ils
5 manifestent une synergie d'action et sont utilisables par voie injectable.

Dans la formule générale (I), sauf mention spéciale, les radicaux alcoyle sont droits ou
ramifiés et contiennent 1 à 6 atomes de carbone ; les radicaux cycloalcoyle contiennent
3 à 4 atomes de carbone ; la chaîne \sim en position 16 signifie : lorsque R'' est
autre que -OR''' ou -NR₃R₄, l'épimère R ou les mélanges des épimères R et S dans
10 lesquels l'épimère R est majoritaire, et lorsque R'' est -OR''' ou -NR₃R₄, les épimères
R et S et leurs mélanges.

Lorsque R'' est un radical -NR₃R₄ pour lequel R₃ et R₄ forment ensemble avec l'atome
d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé, ce
dernier peut être notamment azétidine, azolidine ou imidazolyle.

15 Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être préparés à partir
des composantes de la pristinamycine naturelle de formule générale :



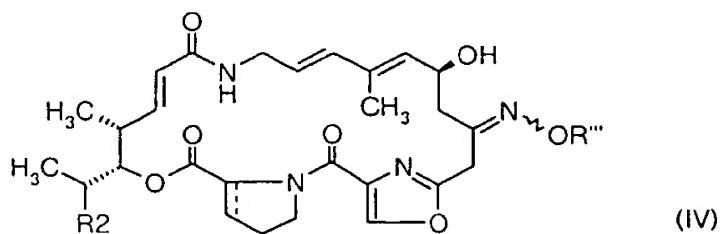
dans laquelle R₂ est défini comme ci-dessus, par action d'une amine de formule
générale :

dans laquelle R'' est défini comme ci-dessus, suivie de l'action d'un agent réducteur de l'énamine (ou de l'oxime) intermédiaire obtenue, puis, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R' est un radical méthyle, suivie d'une seconde amination réductrice, par action du formaldéhyde ou d'un dérivé
5 générant le formaldéhyde in situ et de la réduction de l'énamine intermédiaire.

L'action de l'amine s'effectue généralement dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol par exemple), un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane, chloroforme par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), la pyridine, à une température comprise entre 0 et 30°C, et éventuellement en présence
10 d'un agent de deshydratation comme par exemple le sulfate de magnésium, le sulfate de sodium ou des tamis moléculaires. De préférence on opère sous atmosphère inerte (argon par exemple). Il est également possible de faire réagir le sel de l'amine.

De préférence, pour préparer des dérivés pour lesquels la liaison \sim représente une liaison double, on opère dans un solvant organique comme un nitrile (acétonitrile par
15 exemple) en présence d'un acide, tel qu'un acide organique (acide acétique par exemple); dans ce cas l'addition d'un agent de deshydratation n'est pas nécessaire.

Lorsque l'on prépare un dérivé de la streptogramine de formule générale (I) pour lequel R'' est un radical -OR''', il est possible d'isoler l'oxime intermédiaire de formule générale :



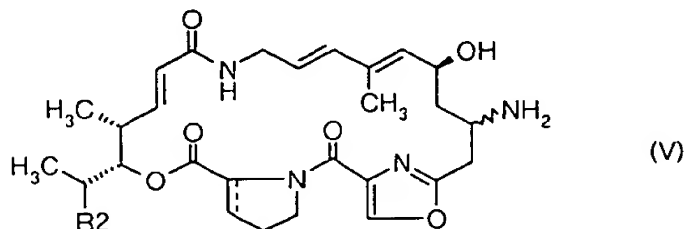
20

dans laquelle R₂ et R''' sont définis comme ci-dessus, puis de réduire ce produit en un dérivé de formule générale (I) pour lequel R' est un atome d'hydrogène, et éventuellement le mettre en oeuvre dans l'opération subséquente d'amination-réductrice.

25 La réduction s'effectue par action d'un agent réducteur, par exemple un borohydrure alcalin (cyanoborohydrure ou triacétoxyborohydrure de sodium par exemple) en présence d'un acide organique (acide acétique par exemple) dans un solvant organique tel que cité ci-dessus pour la réaction d'amination.

Le cas échéant, l'opération subséquente d'amination réductrice, destinée à obtenir l'amine disubstituée, s'effectue dans des conditions analogues.

- Selon l'invention les dérivés de la streptogramine de formule générale (I) peuvent également être préparés par action de la cétone correspondante au radical R'' désiré sur le dérivé aminé de formule générale :



- dans laquelle R₂ est défini comme précédemment, suivie lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R' est un radical méthyle, d'une seconde amination réductrice, par action du formaldéhyde ou d'un dérivé générant le formaldéhyde in situ et de la réduction de l'énamine intermédiaire.

La réaction s'effectue dans des conditions similaires à celles décrites ci-dessus.

L'amine de formule générale (V) peut être préparée comme décrit précédemment, à partir d'un dérivé de streptogramine de formule générale (II).

- Les dérivés de pristinamycine de formule générale (II) correspondent respectivement à la pristinamycine IIA (PIIA), à la pristinamycine IIB (PIIB), à la pristinamycine IIC (PIIC), à la pristinamycine IID (PIID), à la pristinamycine IIF (PIIF) et à la pristinamycine IIG (PIIG) qui sont des composantes connues de la pristinamycine naturelle. Les composantes PIIF et PIIG ont été décrites dans la demande de brevet européen EP 614910.

- La pristinamycine IIC (PIIC), et la pristinamycine IID (PIID) peuvent être obtenues comme décrit par J.C. Barrière et coll., Expert. Opin. Invest. Drugs, 3(2), 115-31 (1994).

- La préparation et la séparation des composantes des streptogramines naturelles du groupe A [streptogramines de formule générale (II)] est effectuée par fermentation et isolement des constituants à partir du mout de fermentation selon ou par analogie avec

la méthode décrite par J. Preud'homme et coll., Bull. Soc. Chim. Fr., vol. 2, 585 (1968).

Alternativement la préparation des composantes naturelles du groupe A peut être effectuée par fermentation spécifique, comme décrit dans la demande de brevet
5 FR 2 689 518.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être notamment obtenus sous la forme épimère 16R. La séparation de la forme épimère 16R et de la forme épimère 16S peut
10 s'effectuer par chromatographie flash, par chromatographie liquide haute performance (CLHP) ou par chromatographie par partage centrifuge (CPC), à partir du mélange des épimères 16R et 16S.

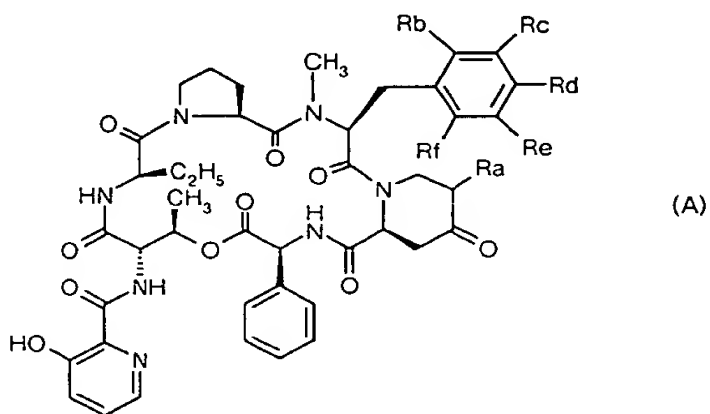
Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être transformés à l'état de sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels
15 entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, brom-
hydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates,
20 éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

Les dérivés de streptogramine selon la présente invention présentent des propriétés antibactériennes et des propriétés synergisantes de l'activité antibactérienne des dérivés de streptogramine du groupe B. Ils sont particulièrement intéressants du fait de leur
25 activité seuls ou associés ainsi que du fait de leur stabilité métabolique améliorée par comparaison aux dérivés du groupe A antérieurement connus.

Lorsqu'ils sont associés avec une composante ou un dérivé du groupe B des streptogramines, ces derniers peuvent être choisis selon que l'on désire obtenir une forme administrable par voie orale ou parentérale, parmi les composantes naturelles :
30 pristinamycine IA, pristinamycine IB, pristinamycine IC, pristinamycine ID, pristinamycine IE, pristinamycine IF, pristinamycine IG, virginiamycine S1, S3 ou S4,

vernamicine B ou C, étamycine ou parmi des dérivés d'hémisynthèse tels que décrits dans les brevets ou demandes de brevet US 4618599, US 4798827, US 5326782, EP 772630 ou EP 770132, notamment des dérivés de streptogramines de formule générale :



5

dans laquelle,

1. Rb, Rc, Re et Rf sont des atomes d'hydrogène, Rd est un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino, et Ra est un radical de structure $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$ pour lequel R'a est pyrrolidinyl-3thio, pipéridyl-3(ou -4)thio pouvant être substitués par alcoyle, alcoylthio substitué par 1 ou 2 hydroxysulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino (lui même éventuellement substitué par mercapto ou dialcoylamino), ou substitué par 1 ou 2 cycles pipérazine éventuellement substitué, morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2,-3 ou -4, ou pyrrolidinyle-2 ou -3 (pouvant être substitués par alcoyle), ou bien Ra est un radical de structure $=\text{CHR}'\text{a}$ pour lequel R'a est pyrrolidinyl-3amino, pipéridyl-3(ou -4)amino, pyrrolidinyl-3oxy, pipéridyl-3(ou -4)oxy, pyrrolidinyl-3thio, pipéridyl-3(ou -4)thio pouvant être substitués par alcoyle, ou R'a est alcoylamino, alcoyloxy ou alcoylthio substitués par 1 ou 2 hydroxysulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino (lui même éventuellement substitué par dialcoylamino), ou par trialcoylammonio, imidazolyl-4 ou -5, ou par 1 ou 2 cycles pipérazine éventuellement substitué, morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2,-3 ou -4, ou pyrrolidinyle-2 ou -3 (pouvant être substitués par alcoyle), ou
 Ra est un radical quinuclidinyl-3(ou -4)thiométhyle ou bien
2. Ra est un atome d'hydrogène et

- a) soit Rb, Re et Rf sont des atomes d'hydrogène, Rd est un radical -NHCH_3 ou $\text{-N(CH}_3)_2$ et Rc est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle contenant 3 à 5 atomes de carbone [si Rd est $\text{-N(CH}_3)_2$],
- 5 b) soit Rb, Rd, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rc est un halogène, ou un radical aminomonoalkyle, aminodialkyle, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle en C_1 à C_3 ou trihalogénométhyle
- c) soit Rb, Rc, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rd est un halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyléthylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalkyle, alcoyle en C_1 à C_6 , aryle ou trihalogénométhyle
- 10 d) soit Rb, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rc est halogène ou un radical aminomonoalkyle ou aminodialkyle, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalkyle, alcoyle en C_1 à C_3 , et Rd est halogène ou un radical amino, aminomonoalkyle ou aminodialkyle, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalkyle, alcoyle en C_1 à C_6 ou trihalogénométhyle,
- 15 e) soit Rc, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rb et Rd représentent un radical méthyle.

Il est entendu que les associations des dérivés selon l'invention et des streptogramines du groupe B entrent également dans le cadre de la présente invention.

- In vivo, sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP 8203
 20 à des doses comprises entre 25 et 150 mg/kg par voie orale et/ou par voie sous cutanée (DC_{50}), ils synergisent l'activité antimicrobienne de la pristinamycine I_B , de la prostinamycine I_A ou de la quinupristine (association 30/70).

- Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à des doses de 300 mg/kg
 25 ou supérieures à 300 mg/kg par voie sous-cutanée.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Dans les exemples qui suivent, la nomenclature 16-desoxopristinamycine IIA (ou IIB) signifie le remplacement de la fonction cétone en position 16 par 2 atomes d'hydrogène.

Exemple 1(16R)-16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II_B

A 1,06 g de pristinamycine II_B en solution dans 15 cm³ de méthanol, on ajoute à environ 20°C, sous atmosphère d'argon, 3 g de sulfate de magnésium et 0,328 cm³ de benzylamine. Après 24 heures d'agitation, on ajoute 0,151 g de cyanoborohydrure de sodium et 0,5 cm³ d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité 1 heure puis filtré sur Célite. La Célite est lavée par 100 cm³ de méthanol, le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est dilué dans 200 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse à 5% en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est reprise par 2 fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 1,3 g d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (84-8-8 en volumes)]. On obtient ainsi 0,424 g d'un mélange des isomères (16R)/(16S)=65/35

de 16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II_B, sous forme d'une poudre jaune et 0,144 g du mélange des isomères (16R)/(16S)>95/5 de 16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune. Chacun de ces mélanges est purifié par CLHP [colonne C18 (15-20 µm), (λ=254 nm), éluant : acétonitrile-eau (80-20 en volumes)], pour donner, au total, 0,250 g de (16R)-16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune pâle fondant vers 130°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,95 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ en 32) ; 1,43 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 15) ; 1,68 (s, 3H : CH₃ en 33) ; de 1,70 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH₂ en 15 - CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 26 et CH en 29) ; 2,12 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 26) ; de 2,65 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,78 et 3,18 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH₂ en 17) ; 3,25 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,47 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 3,80 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 24) ; 3,81 et 4,02 (2 d, J = 14 Hz, 1H chacun : CH₂N) ; 3,96 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 24) ; 4,38 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 4,66 (mt, 1H : CH en 14) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ; 5,36 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,64 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,78 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,00 (mt, 1H : CONH) ; 6,14 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ;

6,50 (dd, $J = 16$ et 5 Hz, $1H$: CH en 5) ; de 7,25 à 7,40 (mt, $5H$: H aromatiques du benzyle) ; 8,09 (s, $1H$: CH en 20).

Exemple 2

(16R)-16-Cyclopropylamino-16-désoxopristinamycine II_B

- 5 A 3 g de pristinamycine II_B en solution dans 30 cm^3 de méthanol, on ajoute à environ 20°C , sous atmosphère d'argon, 9 g de sulfate de magnésium et $0,6\text{ cm}^3$ de cyclopropylamine. Après 17 heures 30 minutes d'agitation, on ajoute $0,43\text{ g}$ de cyanoborohydrure de sodium puis après 30 minutes $0,5\text{ cm}^3$ d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité 2 heures puis filtré sur Célite. La Célite est lavée au
- 10 méthanol puis le filtrat est concentré sous pression réduite ($2,7\text{ kPa}$) pour donner $4,64\text{ g}$ d'une meringue jaune qui est dissoute dans 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 5 cm^3 de méthanol puis lavée par 3 fois 25 cm^3 d'eau distillée. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite ($2,7\text{ kPa}$) pour donner $2,2\text{ g}$ d'une meringue jaune qui est purifiée par
- 15 chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (84-8-8 en volumes)]. On isole $0,61\text{ g}$ d'une poudre jaune qui est agitée dans 15 cm^3 d'éther éthylique, filtrée puis séchée sous pression réduite ($2,7\text{ kPa}$), à 30°C , pour donner $0,508\text{ g}$ de (16R)-16-Cyclopropylamino-16-désoxopristinamycine II_B sous forme d'une poudre crème fondant vers 135°C (déc.).
- 20 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz , CDCl_3 , δ en ppm) : 0,35 à 0,60 (mt, $4H$: CH_2 du cyclopropyle) ; 0,97 et 1,00 (2 d, $J = 6,5\text{ Hz}$, $3H$ chacun : CH_3 en 30 et CH_3 en 31) ; 1,08 (d, $J = 6,5\text{ Hz}$, $3H$: CH_3 en 32) ; 1,33 (mt, $1H$: $1H$ du CH_2 en 15) ; de 1,70 à 2,00 (mt, $5H$: $1H$ du CH_2 en 15 - CH_2 en 25 - $1H$ du CH_2 en 26 et CH en 29) ; 1,77 (s, $3H$: CH_3 en 33) ; 2,13 (mt, $1H$: $1H$ du CH_2 en 26) ; 2,29 (mt, $1H$: CH du
- 25 cyclopropyle) ; 2,74 (mt, $1H$: CH en 4) ; 2,82 et 3,25 (2 dd, respectivement $J = 16$ et 8 Hz et $J = 16$ et 4 Hz , $1H$ chacun : CH_2 en 17) ; 3,33 (mt, $1H$: CH en 16) ; 3,51 (mt, $1H$: $1H$ du CH_2 en 9) ; 3,83 et 3,99 (2 mts, $1H$ chacun : CH_2 en 24) ; 4,35 (mt, $1H$: $1H$ du CH_2 en 9) ; 4,65 (mt, $1H$: CH en 14) ; de 4,70 à 4,80 (mt, $2H$: CH en 3 et CH en 27) ; 5,39 (d, $J = 9\text{ Hz}$, $1H$: CH en 13) ; 5,65 (mt, $1H$: CH en 10) ; 5,79 (dd, $J =$
- 30 17 et 2 Hz , $1H$: CH en 6) ; 5,97 (mt, $1H$: CONH) ; 6,17 (d, $J = 16\text{ Hz}$, $1H$: CH en 11) ; 6,53 (dd, $J = 17$ et 5 Hz , $1H$: CH en 5) ; 8,12 (s, $1H$: CH en 20).

Exemple 3

(16R)-16-Allylamino-16-désoxopristinamycine II_B

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5 g de pristinamycine II_B en solution dans 70 cm³ de méthanol, 15 g de sulfate de magnésium et de 1,45 cm³ d'allylamine et après ajout à 24 heures de 0,714 g de cyanoborohydrure de sodium et de 5 cm³ d'acide acétique, on obtient après 1 heure d'agitation supplémentaire et après traitement, un solide qui est purifié par chromatographie- flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)], pour donner 0,975 g de (16R)-16-Allylamino-16-désoxopristinamycine II_B, sous forme d'une poudre jaune pâle fondant vers 122-124°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,96 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ en 32) ; 1,38 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 15) ; de 1,65 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH₂ en 15 - CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 26 et CH en 29) ; 1,77 (s, 3H : CH₃ en 33) ; 2,12 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 26) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,74 et 3,13 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 5 Hz, 1H chacun : CH₂ en 17) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : CH en 16 et 1H du CH₂N) ; de 3,45 à 3,55 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 9 et 1H du CH₂N) ; 3,83 et 3,98 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 24) ; 4,38 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 4,70 (mt, 1H : CH en 14) ; de 4,65 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ; 5,15 et 5,24 (2 dd, respectivement J = 10 et 1,5 Hz et J = 18 et 1,5 Hz, 1H chacun : =CH₂ de l'allyle) ; 5,40 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,66 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, J = 17 et 2,5 Hz, 1H : CH en 6) ; de 5,85 à 6,00 (mt, 2H : CH= de l'allyle et CONH) ; 6,16 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,52 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,10 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 4(16R)-16-Propyne-2-ylamino-16-désoxopristinamycine II_B

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5 g de pristinamycine II_B en solution dans 70 cm³ de méthanol, de 10 g de sulfate de magnésium et de 1,3 cm³ de propargylamine et après ajout à 22 heures de 0,714 g de cyanoborohydrure de sodium et de 5 cm³ d'acide acétique, on obtient après 3 heures 30 mn d'agitation supplémentaire et après traitement, 5,5 g d'un solide qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (96-4 en volumes)], pour 0,266 g de (16R)-16-Propyne-2-ylamino-16-désoxopristinamycine II_B, sous forme d'une poudre ocre fondant vers 124°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,95 et 1,00 (2 d, $J = 6,5$ Hz, 3H chacun : CH_3 en 30 et CH_3 en 31) ; 1,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H : CH_3 en 32) ; 1,53 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 15) ; de 1,60 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH_2 en 15 - CH_2 en 25 - 1H du CH_2 en 26 et CH en 29) ; 1,79 (s, 3H : CH_3 en 33) ; 2,13 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 26) ; 2,26 (t, $J = 2$ Hz, 1H : CH propynyle) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,76 et 3,16 (2 dd, respectivement $J = 16$ et 8 Hz et $J = 16$ et 4 Hz, 1H chacun : CH_2 en 17) ; 3,36 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,48 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 9) ; 3,56 (AB limite, 2H : NCH_2 propynyle) ; 3,84 et 3,99 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 24) ; 4,40 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 9) ; de 4,65 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,36 (d, $J = 9$ Hz, 1H : CH en 13) ; 5,69 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, $J = 16$ et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,11 (mt, 1H : CONH) ; 6,17 (d, $J = 16$ Hz, 1H : CH en 11) ; 6,52 (dd, $J = 16$ et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,08 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 5

(16R)-16-[(R)-sec-Butylamino]-16-désoxopristinamycine II_B

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5 g de pristinamycine II_B en solution dans 70 cm^3 de méthanol, de 10 g de sulfate de magnésium et de 1,92 cm^3 de (R)-sec-butylamine et après ajout à 20 heures d'agitation de 0,714 g de cyanoborohydrure de sodium et de 5 cm^3 d'acide acétique, on obtient après 2 heures 30 mn d'agitation supplémentaire et après traitement 5,6 g d'un solide qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (96-4 en volumes)], pour donner 0,680 g de (16R)-16-[(R)-sec-Butylamino]-16-désoxopristinamycine II_B, sous forme d'une poudre jaune fondant vers 156°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 0,90 à 1,15 (mt, 15H : CH_3 en 30 - CH_3 en 31 - CH_3 en 32 et 2 CH_3 de (N-2-Butyle)) ; 1,28 (mt, 2H : CH_2 de (N-1-Méthylpropyle)) ; 1,50 à 2,20 (mt, 7H : CH_2 en 15 - CH_2 en 25 - CH_2 en 26 et CH en 29) ; 1,79 (s, 3H : CH_3 en 33) ; 2,74 (mt, 1H : CH en 4) ; de 3,00 à 3,10 (mt, 2H : CH de (N-1-Méthylpropyle) et 1H du CH_2 en 17) ; 3,25 (dd, $J = 16$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 17) ; de 3,50 à 3,60 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 9 et CH en 16) ; 3,80 et 3,95 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 24) ; 4,28 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 9) ; de 4,70 à 4,85 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,41 (d, $J = 9$ Hz, 1H : CH en 13) ; 5,68 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (d, $J = 16$ Hz, 1H : CH en 6) ; de 6,10 à 6,25 (mf étalé, 1H : CONH) ; 6,18 (d, $J = 16$ Hz, 1H : CH en 11) ; 6,55 (dd, $J = 17$ et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,11 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 6(16R)-16-[(S)-sec-Butylamino]-16-désoxopristinamycine II_B

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5 g de pristinamycine II_B en solution dans 70 cm³ de méthanol, de 10 g de sulfate de magnésium et de 1,92 cm³ de (S)-sec-butylamine et en ajoutant après 20 heures d'agitation 0,714 g de cyanoborohydrure de sodium et 5 cm³ d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité 2 heures 30 mn et conduit, après traitement, à un solide qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (96-4 en volumes)]. Le solide obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile chaud, pour donner 0,590 g de (16R)-16-[(S)-sec-Butylamino]-16-désoxopristinamycine II_B sous forme d'une poudre jaune fondant vers 150°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,90 à 1,15 (mt, 15H : CH₃ en 30 - CH₃ en 31 - CH₃ en 32 et 2 CH₃ de (N-1-Méthylpropyle)) ; 1,44 (quintuplet, J = 7 Hz, 2H : CH₂ de (N-1-Méthylpropyle)) ; 1,60 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH₂ en 15 - CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 26 et CH en 29) ; 1,76 (s, 3H : CH₃ en 33) ; 2,04 (d large, J = 14 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 15) ; 2,11 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 26) ; de 2,65 à 2,85 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,70 et 3,12 (2 dd, respectivement J = 16 et 11 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH₂ en 17) ; 2,80 (mt, 1H : CH de (N-1-Méthylpropyle)) ; 3,35 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,50 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 3,81 et 3,98 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 24) ; 4,33 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; de 4,65 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,43 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,62 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,78 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 5,86 (mt, 1H : CONH) ; 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,53 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,12 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 716-Amino-16-désoxopristinamycine II_B

[mélange des isomères (16R)/(16S)=75/25] :

A 100 g de pristinamycine II_B en solution dans 1400 cm³ de méthanol, on ajoute à environ 20°C sous atmosphère d'argon, 200 g de sulfate de magnésium, 74 g d'acétate d'ammonium et 28 g de cyanoborohydrure de sodium. Après 20 heures d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur Célite, puis la Célite rincée au méthanol. Le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile marron qui est

partagée en deux fractions égales qui sont chacune diluées dans 1000 cm³ de dichlorométhane puis traitées par une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium. Les phases organiques sont décantées et les phases aqueuses extraites par 1000 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 97,5 g d'une poudre jaune foncé. Celle-ci est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (70-30 en volumes)], pour donner 21,7 g de 16-Amino-16-désoxopristinamycine II_B (mélange des isomères (16R)/(16S)=75/25), sous forme d'une poudre jaune beige.

Spectre de R.M.N. ¹H [isomère Syn (16R) 75% isomère Anti (16S) 25%] (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,94 et 0,98 (2d, J = 6,5 Hz : CH₃ en 30 et CH₃ en 31 de l'isomère Syn) ; de 0,90 à 1,15 (mt : CH₃ en 30 - CH₃ en 31 et CH₃ en 32 de l'isomère Anti) ; 1,07 (d, J = 6,5 Hz : CH₃ en 32 de l'isomère Syn) ; 1,46 (mt : 1H du CH₂ en 15 de l'isomère Syn) ; de 1,65 à 2,00 (mt : 1H du CH₂ en 15 de l'isomère Syn - 1H du CH₂ en 15 de l'isomère Anti - CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 26 et CH en 29) ; 1,73 et 1,78 (2 s : respectivement CH₃ en 33 de l'isomère Anti et CH₃ en 33 de l'isomère Syn) ; de 2,00 à 2,30 (mt : 1H du CH₂ en 15 de l'isomère Anti et 1H du CH₂ en 26) ; de 2,65 à 2,80 (mt : CH en 4 et 1H du CH₂ en 17 de l'isomère Syn) ; de 2,80 à 2,90 (mt : CH₂ en 17 de l'isomère Anti) ; 2,95 (dd, J = 16 et 5 Hz : 1H du CH₂ en 17 de l'isomère Syn) ; de 3,30 à 3,45 (mt : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Anti et CH en 16 de l'isomère Syn) ; 3,48 (mt : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Syn) ; 3,63 (mt : CH en 16 de l'isomère Anti) ; 3,80 et 3,91 (2 mts : respectivement CH₂ en 24 de l'isomère Anti et CH₂ en 24 de l'isomère Syn) ; 4,37 (mt : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Syn) ; 4,45 (mt : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Anti) ; de 4,65 à 4,80 (mt : CH en 3 - CH en 27 et CH en 14 de l'isomère Syn) ; 4,85 (mt : CH en 14 de l'isomère Anti) ; 5,40 (d, J = 9 Hz : CH en 13 de l'isomère Syn) ; 5,65 (mt : CH en 10) ; de 5,70 à 5,85 (mt : CH en 6 et CH en 13 de l'isomère Anti) ; de 6,00 à 6,15 (mt : CONH) ; 6,18 et 6,22 (2 d, J = 16 Hz, respectivement CH en 11 de l'isomère Syn et CH en 11 de l'isomère Anti) ; 6,45 et 6,52 (2 dd, J = 16 et 5 Hz : respectivement CH en 5 de l'isomère Anti et CH en 5 de l'isomère Syn) ; 8,09 et 8,10 (s : respectivement CH en 20 de l'isomère Syn et CH en 20 de l'isomère Anti).

Par chromatographie liquide haute performance à partir de 16-Amino-16-désoxopristinamycine II_B (mélange des isomères (16R)/(16S)=75/25), on obtient la

(16R)-16-Amino-16-désoxopristinamycine II_B sous forme d'une poudre blanche fondant vers 130°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,95 et 0,99 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ en 32) ; 1,45 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 15) ; de 1,65 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH₂ en 15 - CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 26 et CH en 29) ; 1,79 (s, 3H : CH₃ en 33) ; 2,12 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 26) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,76 et 2,98 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 5 Hz, 1H chacun : CH₂ en 17) ; 3,42 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,48 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 3,93 (mt, 2H : CH₂ en 24) ; 4,40 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,42 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,67 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,79 (dd, J = 17 et 2,5 Hz, 1H : CH en 6) ; 5,93 (mt, 1H : CONH) ; 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,52 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,12 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 8

15 16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II_B

[mélange des isomères (16R)/(16S) = 70/30] :

A 20 g de pristinamycine II_B en solution dans 280 cm³ de méthanol, on ajoute à environ 20°C, sous atmosphère d'argon, 56 g de sulfate de magnésium et 9,46 cm³ de méthylamine en solution dans l'éthanol (environ 8 M). Le mélange réactionnel est agité à environ 20°C durant 24 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré sur Célite, puis la Célite lavée plusieurs fois par du méthanol. On ajoute alors au filtrat 2,86 g de cyanoborohydrure de sodium et 9,46 cm³ d'acide acétique. Après agitation du mélange réactionnel durant 5 heures, la solution obtenue est concentrée à sec, sous pression réduite (2,7 kPa), à 30°C. Le résidu est dissout dans 200 cm³ de dichlorométhane puis lavée par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont décantées puis extraites par 3x100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 17,8 g d'une poudre orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (70-30 puis 60/40 en volumes)]. On isole ainsi 10,5 g de 16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II_B (mélange des isomères (16R)/(16S) = 70/30), sous forme d'une poudre jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H [isomère Syn (16R) 70% , isomère Anti (16S) 30%] (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 0,90 à 1,10 (mt, 9H : CH_3 en 30 - CH_3 en 31 et CH_3 en 32) ; de 1,20 à 1,40 (mt : 1H du CH_2 en 15 de l'isomère Syn) ; de 1,65 à 2,00 (mt : 1H du CH_2 en 15 de l'isomère Syn - 1H du CH_2 en 15 de l'isomère Anti - CH_2 en 25 - 1H du CH_2 en 26 et CH en 29) ; 1,73 et 1,77 (2 s : respectivement CH_3 en 33 de l'isomère Anti et CH_3 en 33 de l'isomère Syn) ; de 2,05 à 2,15 (mt : 1H du CH_2 en 26) ; 2,18 (dt, $J = 15$ et 3 Hz, 1H du CH_2 en 15 de l'isomère Anti) ; de 2,20 à 2,60 (mf étalé : NH) ; 2,51 et 2,52 (2 s : respectivement NCH_3 de l'isomère Anti et NCH_3 de l'isomère Syn) ; 2,60 (dd, $J = 16$ et 11 Hz : 1H du CH_2 en 17 de l'isomère Anti) ; de 2,70 à 2,80 (mt : CH en 4) ; 2,75 (dd, $J = 16$ et 8 Hz : 1H du CH_2 en 17 de l'isomère Syn) ; de 3,05 à 3,20 (mt : 1H du CH_2 en 17 et CH en 16 de l'isomère Syn) ; de 3,30 à 3,40 (mt : 1H du CH_2 en 9 de l'isomère Anti et CH en 16 de l'isomère Anti) ; 3,48 (mt : 1H du CH_2 en 9 de l'isomère Syn) ; 3,83 et 3,98 (2 mts, 2heures en totalité : CH_2 en 24) ; 4,37 (mt : 1H du CH_2 en 9 de l'isomère Syn) ; 4,50 (mt : 1H du CH_2 en 9 de l'isomère Anti) ; de 4,65 à 4,80 (mt : CH en 3 - CH en 27 et CH en 14 de l'isomère Syn) ; 4,83 (mt : CH en 14 de l'isomère Anti) ; 5,39 (d, $J = 9$ Hz : CH en 13 de l'isomère Syn) ; 5,65 (mt, 1H : CH en 10) ; de 5,70 à 5,85 (mt : CH en 6 et CH en 13 de l'isomère Anti) ; 5,96 (mt, 1H : CONH) ; 6,16 et 6,23 (2 d, $J = 16$ Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 11 de l'isomère Syn et CH en 11 de l'isomère Anti) ; 6,45 et 6,52 (2 dd, $J = 16$ et 5 Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 5 de l'isomère Anti et CH en 5 de l'isomère Syn) ; 8,10 et 8,12 (s : respectivement CH en 20 de l'isomère Syn et CH en 20 de l'isomère Anti).

Par chromatographie liquide haute performance à partir de 16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II_B (mélange des isomères (16R)/(16S) = 70/30), on obtient (16R)-16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II_B sous forme d'un solide jaune fondant vers 128°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,96 et 1,00 (2 d, $J = 6,5$ Hz, 3H chacun : CH_3 en 30 et CH_3 en 31) ; 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H : CH_3 en 32) ; 1,33 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 15) ; de 1,60 à 2,05 (mt, 5H : 1H du CH_2 en 15 - CH_2 en 25 - 1H du CH_2 en 26 et CH en 29) ; 1,75 (s, 3H : CH_3 en 33) ; 2,11 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 26) ; 2,53 (s, 3H : NCH_3) ; 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,75 et 3,12 (2 dd, respectivement $J = 16$ et 8 Hz et $J = 16$ et 4 Hz, 1H chacun : CH_2 en 17) ; 3,10 à 3,20 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,48 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 9) ; 3,82 et 3,98 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 24) ; 4,37 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 9) ; de 4,65 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,40 (d, $J = 9$ Hz, 1H : CH en 13) ; 5,64 (mt, 1H : CH

en 10) ; 5,78 (dd, $J = 17$ et $2,5$ Hz, 1H : CH en 6) ; 5,96 (mt, 1H : CONH) ; 6,16 (d, $J = 16$ Hz, 1H : CH en 11) ; 6,52 (dd, $J = 17$ et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,10 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 9

5 Chlorhydrate de (16R)-16-Isopropylamino-16-désoxopristinamycine II_B

A 12 g de pristinamycine II_B en solution dans 120 cm³ de méthanol, on ajoute à environ 20°C sous atmosphère d'argon, 72 g de sulfate de magnésium, 8,8 g d'acétate d'ammonium et 3,3 g de cyanoborohydrure de sodium. Après 20 heures d'agitation, on ajoute 33,5 cm³ d'acétone et le mélange réactionnel est agité 7 heures à environ
 10 20°C avant filtration sur Célite. La Célite est lavée plusieurs fois par du dichlorométhane et les filtrats rassemblés sont concentrés à sec, sous pression réduite (2,7 kPa), à 30°C. Le résidu est dissout dans 400 cm³ de dichlorométhane et la solution ainsi obtenue est lavée par 3x200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique finale est concentrée à sec, sous pression
 15 réduite (2,7 kPa), à 30°C, pour donner 11,3 g d'une poudre orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant en gradient : n-butanol-acétate d'éthyle-éthanol-eau (10-60-15-15 puis 20-50-15-15 puis 30-40-15-15 en volumes)] pour donner 2,92 g de 16-Isopropylamino-16-désoxopristinamycine II_B (mélange des isomères (16R)/(16S)=75/25), sous forme d'une poudre jaune. Les deux épimères sont séparés
 20 par chromatographie de partage centrifuge [éluant : acétate d'éthyle-hexanè-méthanol-eau (2-1-1-1,8 en volumes)], pour donner 0,77 g de (16R)-16-Isopropylamino-16-désoxopristinamycine II_B, sous forme d'une poudre blanche. Celle-ci est dissoute dans un mélange de 10,8 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N et de 27,7 cm³ d'eau. La solution ainsi obtenue est alors filtrée et le filtrat lyophilisé pour donner 0,72 g de chlorhydrate de
 25 (16R)-16-Isopropylamino-16-désoxopristinamycine II_B, sous forme d'une poudre blanche fondant vers 135°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 6H : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H : CH₃ en 32) ; 1,44 et 1,54 (2 d, $J = 6,5$ Hz, 3H chacun : 2 CH₃ de l'isopropyle) ; de 1,70 à 2,25 (mt, 7H : CH₂ en 15 - CH₂ en
 30 25 - CH₂ en 26 et CH en 29) ; 1,85 (s, 3H : CH₃ en 33) ; 2,74 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,34 (mt, 2H : CH₂ en 17) ; 3,45 (mt, 1H : CH de l'isopropyle) ; 3,56 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 3,67 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,82 et 3,95 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 24) ; 4,31 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ;

4,85 (mt, 1H : CH en 14) ; 5,41 (d, $J = 9$ Hz, 1H : CH en 13) ; 5,75 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,83 (dd, $J = 16$ et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,22 (d, $J = 16$ Hz, 1H : CH en 11) ; 6,46 (mt, 1H : CONH) ; 6,54 (dd, $J = 16$ et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,10 (s : CH en 20).

Exemple 10

5 (16R)-16-Diméthylamino-16-désoxopristinamycine II_B

A 20 g de pristinamycine II_B en solution dans 300 cm³ de méthanol, on ajoute à environ 20°C, sous atmosphère d'argon, 50 g de sulfate de magnésium et 9,5 cm³ de méthylamine. Après 22 heures d'agitation, on refroidit le mélange réactionnel à -5°C et on ajoute 16,1 g de triacétoxyborohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité
 10 5 heures entre -5°C et 0°C puis on laisse remonter la température à environ 20°C en 12 heures. On ajoute alors 11,35 g de paraformaldéhyde, puis après 6 heures d'agitation, 16,1 g de triacétoxyborohydrure de sodium. On agite alors 1 heure avant addition de 2,27 g de paraformaldéhyde. Après 16 heures d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur Célite. La Célite est lavée par 300 cm³ de méthanol, le filtrat
 15 est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner un résidu qui est diluée dans 500 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 600 cm³ d'une solution aqueuse à 5% en bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est reprise par 2 fois 500 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis
 20 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 23 g d'une poudre marron qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (90-5-5 en volumes)]. On obtient ainsi 3,4 g de (16R)-16-Diméthylamino-16-désoxopristinamycine II_B sous forme d'une poudre beige-marron fondant vers 122°C (déc.).

25 Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,95 et 0,98 (2 d, $J = 6,5$ Hz, 3H chacun : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H : CH₃ en 32) ; de 1,60 à 2,00 (mt, 6H : CH₂ en 15 - CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 26 et CH en 29) ; 1,78 (s, 3H : CH₃ en 33) ; 2,11 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 26) ; 2,36 (s, 6H : N(CH₃)₂) ; 2,61 (dd, $J = 16$ et 10 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 17) ; 2,72 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,98 (dd, $J = 16$ et
 30 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 17) ; 3,21 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,52 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 3,83 et 3,92 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 24) ; 4,32 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 4,67 (mt, 1H : CH en 14) ; 4,74 (dd, $J = 9$ et 3 Hz, 1H : CH en 27) ; 4,79 (dd, $J = 10$ et 2 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,35 (d, $J = 9$ Hz, 1H : CH en 13) ; 5,65 (mt, 1H : CH en 10)

; 5,78 (dd, $J = 16$ et 2 Hz, $1H$: CH en 6) ; 6,07 (mt, $1H$: CONH) ; 6,17 (d, $J = 16$ Hz, $1H$: CH en 11) ; 6,53 (dd, $J = 16$ et 5 Hz, $1H$: CH en 5) ; 8,06 (s : CH en 20).

Exemple 11

(16R)-16-(Allyl)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II_B

- 5 A 7 g de pristinamycine II_B en solution dans 100 cm^3 de méthanol, on ajoute à environ 20°C , sous atmosphère d'azote, 20 g de sulfate de magnésium et $2,3\text{ cm}^3$ d'allylamine. Après 21 heures 45 minutes d'agitation, on ajoute $0,5\text{ cm}^3$ d'allylamine puis après 4 heures 45 minutes, 1,67 g de cyanoborohydrure de sodium puis 7 cm^3 d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité 4 heures 30 minutes avant ajout de 100 mg
- 10 de cyanoborohydrure de sodium supplémentaires. Après 25 heures d'agitation supplémentaires, 2,39 g de paraformaldéhyde sont additionnés et l'agitation est poursuivie. La même quantité de paraformaldéhyde est ajoutée 3 fois à une demi-heure d'intervalle et une heure après la dernière addition, on ajoute 450 mg de cyanoborohydrure de sodium, $3,5\text{ cm}^3$ d'acide acétique puis à nouveau 2,39 g de
- 15 paraformaldéhyde. Après 19 heures 30 minutes d'agitation, le mélange est filtré sur Célite puis rincé au méthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite ($2,7\text{kPa}$) à 30°C puis le résidu obtenu repris par 300 cm^3 de chlorure de méthylène et 600 cm^3 d'une solution de bicarbonate de sodium à 5%. La phase aqueuse est décantée puis extraite par 200 cm^3 de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont
- 20 rassemblées, lavées par 300 cm^3 d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec, sous pression réduite ($2,7\text{ kPa}$), pour donner un solide qui est séché sous pression réduite (90 Pa), à 20°C , puis purifié par chromatographie flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. On obtient 1,25 g de
- 25 (16R)-16-(Allyl)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II_B, sous forme d'un solide blanc cassé fondant vers 124°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,95 et 0,99 (2 d, $J = 6,5$ Hz, 3H chacun : CH_3 en 30 et CH_3 en 31) ; 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H : CH_3 en 32) ; de 1,65 à 2,00 (mt, 6H : CH_2 en 15 - CH_2 en 25 - $1H$ du CH_2 en 26 et CH en 29) ; 1,78 (s, 3H : CH_3 en 33) ; 2,12 (mt, $1H$: $1H$ du CH_2 en 26) ; 2,32 (s, 3H : NCH_3) ; 2,64 et 2,98 (2 dd, respectivement $J = 16$ et 10 Hz et $J = 16$ et 4 Hz, $1H$ chacun : CH_2 en 17) ; 2,73 (mt, $1H$: CH en 4) ; 3,05 et 3,28 (2 dd, respectivement $J = 14$ et 7 Hz et $J = 14$ et 6 Hz, $1H$ chacun : CH_2 de N(Allyle)) ; 3,35 (mt, $1H$: CH en 16) ; 3,52 (mt, $1H$: $1H$ du CH_2 en 9) ; 3,84 et 3,93 (2 mts, $1H$ chacun : CH_2 en 24) ; 4,34 (mt, $1H$: $1H$ du CH_2

- en 9) ; 4,67 (mt, 1H : CH en 14) ; 4,75 (dd, J = 9 et 2,5 Hz, 1H : CH en 27) ; 4,80 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,19 et 5,23 (respectivement d, J = 10 Hz et dd, J = 18 et 1,5 Hz, 1H chacun : =CH₂ de l'allyle) ; 5,36 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,67 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, J = 17 et 2,5 Hz, 1H : CH en 6) ; de 5,80 à 5,95 (mt, 1H : CH= de l'allyle) ; 6,02 (mt, 1H : CONH) ; 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,53 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,07 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 12

16-Propyne-2-ylamino-16-désoxopristinamycine II_A

[mélange des isomères (16R)/(16S)=65/35]

- 10 A 0,5 g de pristinamycine II_A en solution dans 70 cm³ d'acétonitrile anhydre, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,130 cm³ de propargylamine puis 0,053 cm³ d'acide acétique. Le mélange est agité 18 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 0,13 cm³ de propargylamine supplémentaire. Le mélange est agité 4 heures à une température de 20°C puis est
- 15 concentré, sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 30°C, jusqu'à apparition d'un insoluble. On additionne ensuite à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'argon, 0,072 g de cyanoborohydrure de sodium puis 1,2 cm³ d'acide acétique concentré. Le mélange est agité 1 heure 30 minutes, à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec, sous
- 20 pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est ensuite repris par du dichlorométhane et la phase organique lavée deux fois avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont réunies et extraites par du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec, sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est
- 25 purifié par chromatographie sur plaque préparative (gel de silice 60F₂₅₄, Merck; épaisseur=2mm, 20x20 cm), en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (90-5-5 en volumes) pour donner 0,205 g de 16-Propyne-2-ylamino-16-désoxopristinamycine II_A (mélange des isomères (16R)/(16S)=65/35), sous forme d'une poudre beige.
- 30 Spectre de R.M.N. ¹H [isomère Syn (16R) 65% et isomère Anti (16S) 35%] (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 6H : CH₃ en 30 et CH₃ en 31 ; de 1,05 à 1,20 (mt, 3H : CH₃ en 32) ; de 1,50 à 2,10 (mt : CH₂ en 15 et CH en 29) ; 1,64 et 1,74 (2 s : respectivement CH₃ en 33 de l'isomère Anti et CH₃ en 33 de l'isomère Syn) ; 2,27 et

2,32 (2 t, $J = 2,5$ Hz : respectivement CH du 2-propynyl de l'isomère Syn et CH du 2-propynyl de l'isomère Anti) ; de 2,55 à 2,95 (mt : CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 17 - CH en 16 de l'isomère Syn et CH en 4) ; 3,00 (dd, $J = 14$ et 2,5 Hz : 1H du CH₂ en 17 de l'isomère Syn) ; 3,22 (dd, $J = 14$ et 2,5 Hz : 1H du CH₂ en 17 de l'isomère Anti) ; 3,36
 5 (mt : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Anti) ; de 3,45 à 3,60 (mt : NCH₂ du 2-propynyl et CH en 16 de l'isomère Anti) ; 3,82 (d large, $J = 18$ Hz : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Syn) ; de 4,10 à 4,60 (mt : CH₂ en 24 - 1H du CH₂ en 9 et CH en 14 de l'isomère Syn) ; de 4,75 à 4,85 (mt : CH en 14 de l'isomère Anti et CH en 13 de l'isomère Syn) ; de 4,90 à 5,00 (mt, 1H : CH en 3) ; de 5,45 à 5,60 (mt : CH en 10 de l'isomère Anti) ; 5,50 (d,
 10 $J = 8$ Hz : CH en 13 de l'isomère Anti) ; 5,64 (mt : CH en 10 de l'isomère Syn) ; de 5,80 à 6,10 (mt : CH en 6 - CH en 11 et CH en 26 de l'isomère Anti) ; 6,13 (t, $J = 3$ Hz : CH en 26 de l'isomère Syn) ; 6,53 (dd, $J = 16$ et 6 Hz : CH en 5 de l'isomère Anti) ; de 6,55 à 6,70 (mt : CONH de l'isomère Anti) ; 6,61 (dd, $J = 16$ et 7 Hz : CH en 5 de l'isomère Syn) ; 7,48 (mt : CONH de l'isomère Syn) ; 7,87 et 8,08 (2 s : respectivement CH en 20
 15 de l'isomère Syn et CH en 20 de l'isomère Anti).

Exemple 13

16-Allylamino-16-désoxopristinamycine II_A

[mélange des isomères (16R)/(16S) = 65/35]

A une suspension de 0,5 g de pristinamycine II_A dans 15 cm³ d'acétonitrile et 0,143
 20 cm³ d'allylamine, maintenue à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,054 cm³ d'acide acétique. Après une heure à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 0,072 g de cyanoborohydrure de sodium puis 1 cm³ d'acide acétique. Après une heure à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel
 25 7 cm³ d'eau et 15 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée puis lavée avec deux fois 10 cm³ d'une solution saturée en bicarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont extraites avec 10 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous pression réduite (environ 2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi une
 30 meringue jaune vif que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince : 6 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, 20x20 cm, épaisseur 2 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (80-10-10 en volumes) pour donner 0,179 g de 16-Allylamino-

16-désoxopristinamycine II_A (mélange des isomères (16R):(16S) = 65/35), sous forme d'une meringue crème.

Spectre de R.M.N. ¹ H [mélange des isomères (16R):(16S) = 65/35] (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,95 à 1,05 (mt, 6H : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; de 1,10 à 1,20 (mt, 3H : CH₃ en 32) ; 1,64 et 1,71 (2 s, 3H en totalité : respectivement CH₃ en 33 de l'isomère Anti et CH₃ en 33 de l'isomère Syn) ; de 1,70 à 2,10 (mt, 3H : CH₂ en 15 et CH en 29) ; de 2,60 à 2,90 (mt : CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 17 - CH en 16 de l'isomère Syn et CH en 4) ; 3,06 (d large, J = 14 Hz : 1H du CH₂ en 17 de l'isomère Syn) ; 3,22 (d large, J = 15 Hz : 1H du CH₂ en 17 de l'isomère Anti) ; de 3,30 à 3,55 (mt : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Anti - NCH₂ de l'Allyle et CH en 16 de l'isomère Anti) ; 3,85 (d large, J = 18 Hz : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Syn) ; de 4,10 à 4,60 (mt : CH₂ en 24 - 1H du CH₂ en 9 et CH en 14 de l'isomère Syn) ; 4,80 (mt : CH en 14 de l'isomère Anti) ; 4,87 (d large, J = 8 Hz : CH en 13 de l'isomère Syn) ; de 4,90 à 5,00 (mt, 1H : CH en 3) ; de 5,15 à 5,30 (mt : =CH₂ de l'Allyle) ; de 5,45 à 5,60 (mt : CH en 10 de l'isomère Anti) ; 5,55 (d, J = 9 Hz : CH en 13 de l'isomère Anti) ; 5,63 (mt : CH en 10 de l'isomère Syn) ; de 5,85 à 6,10 (mt : CH en 6 - CH en 11 - CH en 26 de l'isomère Anti et =CH de l'Allyle) ; 6,14 (s large : CH en 26 de l'isomère Syn) ; de 6,45 à 6,60 (mt : CH en 5 de l'isomère Anti et CONH de l'isomère Anti) ; 6,62 (dd, J = 16 et 7 Hz : CH en 5 de l'isomère Syn) ; 7,39 (mt : CONH de l'isomère Syn) ; 7,88 et 8,07 (2 s : respectivement CH en 20 de l'isomère Syn et CH en 20 de l'isomère Anti).

Exemple 14

(16R)-16-Diméthylamino-16-désoxopristinamycine II_A

A 28,5 g de pristinamycine II_A en solution dans 780 cm³ d'acétonitrile anhydre, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 6,9 cm³ de méthylamine (8 M dans l'éthanol) puis 1,43 cm³ d'acide acétique. On agite 48 heures à une température voisine de 20°C puis on additionne sous atmosphère d'argon, 3,8 g de cyanoborohydrure de sodium et 12 cm³ d'acide acétique. Le mélange est agité 3 heures à une température voisine de 20°C avant un nouvel ajout de 11 cm³ d'acide acétique. Le milieu réactionnel est encore agité 7,5 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors 6 g de paraformaldéhyde et on laisse le milieu sous agitation durant 17 heures, à une température voisine de 20°C. La suspension blanche obtenue est filtrée et le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa), à une température

voisine de 30°C. L'huile épaisse résiduelle est ensuite reprise par 800 cm³ d'acétate d'éthyle et par 300 cm³ d'eau. Après agitation durant environ 15 minutes, le pH de la solution obtenue est amenée d'abord à 9 par addition de soude concentrée, puis à 11 par addition de 150 cm³ de soude 1N. Le mélange obtenu est agité une heure environ, avant un nouvel ajout de 50 cm³ de soude 1N et agitation durant encore une heure environ. Le mélange résultant est décanté et la phase organique lavée par 2x100 cm³ d'eau puis extraite trois fois par du HCl 1N (successivement 1000 cm³, 100 cm³ et 50 cm³). Les phases aqueuses acides rassemblées sont extraites par 200 cm³ d'éther, puis alcalinisées à pH 10-11 par addition de 23 cm³ de soude concentrée. La phase aqueuse obtenue est extraite par 2x300 cm³ de dichlorométhane et les phases organiques sont réunies, lavées par 100 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec, sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 30°C pour donner un solide blanc. Celui-ci est agité dans 200 cm³ d'éther puis filtré et séché à poids constant (90Pa, à environ 20°C), pour donner 20 g d'une poudre blanche. Celle-ci est purifiée par chromatographie flash [éluant : dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (92-4-4 puis 84-8-8 en volumes) pour donner 5,2 g de (16R)-16-Diméthylamino-16-désoxopristinamycine II_A, sous forme d'un solide blanc. 4,5 g de ce solide sont recristallisés dans un mélange acétonitrile-eau (18 cm³-9 cm³) pour donner, après essorage et séchage sous vide partiel (90Pa, à environ 20°C), 3,46 g d'une poudre blanche fondant vers 212°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H : (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 6H : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ en 32) ; 1,63 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 15) ; 1,73 (s, 3H : CH₃ en 33) ; de 1,95 à 2,10 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 15 et CH en 29) ; 2,36 (s, 6H : N(CH₃)₂) ; de 2,50 à 2,65 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 17 et CH en 16) ; de 2,65 à 2,75 (mt, 2H : CH en 4 et 1H du CH₂ en 25) ; de 2,80 à 2,95 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 25) ; 2,97 (d, J = 11 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 17) ; 3,79 (d large, J = 18 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 4,21 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 24) ; de 4,30 à 4,50 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 9 - 1H du CH₂ en 24 et CH en 14) ; 4,79 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 4,97 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,64 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,90 (d large, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,04 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,13 (t, J = 3 Hz, 1H : CH en 26) ; 6,62 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 7,51 (mt, 1H : CONH) ; 7,87 (s : CH en 20).

Exemple 15

(16R)-16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II_A

En opérant comme décrit dans les exemples 12 et 13, à partir de pristinamycine IIA, on obtient la (16R)-16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II_A, sous forme d'une meringue crème fondant vers 130 °C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 6H : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ en 32) ; 1,72 (s, 3H : CH₃ en 33) ; de 1,80 à 2,10 (mt, 3H : CH₂ en 15 et CH en 29) ; 2,58 (s, 3H : NCH₃) ; de 2,60 à 2,90 (mt, 4H : CH en 4 - 1H du CH₂ en 17 et CH₂ en 25) ; 3,12 (dd, J = 14 et 1,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 17) ; de 3,35 à 3,45 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,86 (d large, J = 18 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; de 4,18 à 4,40 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 9 et CH₂ en 24) ; 4,55 (mt, 1H : CH en 14) ; 4,89 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 4,93 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,62 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,90 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,01 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,14 (t, J = 3 Hz, 1H : CH en 26) ; 6,61 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 7,38 (mt, 1H : CONH) ; 7,90 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 16

15 16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II_A [mélange des isomères (16R)/(16S) = 50/50]

En opérant comme décrit dans les exemples 12 et 13, à partir de pristinamycine IIA, on obtient la 16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II_A [mélange des isomères (16R)/(16S) = 50/50], sous forme d'une poudre blanche.

20 Spectre de R.M.N. ¹ H [isomère Syn (16R) 50% et isomère Anti (16S) 50%] (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,95 à 1,05 (mt, 6H : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; de 1,05 à 1,20 (mt, 3H : CH₃ en 32) ; 1,45 et 1,63 (2 s : respectivement CH₃ en 33 de l'isomère Anti et CH₃ en 33 de l'isomère Syn) ; de 1,50 à 2,15 (mt, les 3H correspondant à : CH₂ en 15 et CH en 29) ; de 2,60 à 2,95 (mt : CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 17 de l'isomère Anti - CH₂ en 17 de l'isomère Syn et CH en 4) ; 3,12 (mt : CH en 16 de l'isomère Syn) ; 3,29 (d large, J = 15 Hz : 1H du CH₂ en 17 de l'isomère Anti) ; 3,35 (mt : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Anti) ; 3,47 (mt : CH en 16 de l'isomère Anti) ; de 3,80 à 4,10 (mt : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Syn et NCH₂ du Benzyle) ; de 4,10 à 4,45 (mt : CH₂ en 24 - 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Syn et CH en 14 de l'isomère Syn) ; 4,54 (mt : 1H du CH₂ en 9 de l'isomère Anti) ; de 4,75 à 4,85 (mt : CH en 14 de l'isomère Anti et CH en 13 de l'isomère Syn) ; de 4,90 à 5,00 (mt, 1H : CH en 3) ; 5,40 (d, J = 8 Hz : CH en 13 de l'isomère Anti) ; de 5,45 à 5,65 (mt, 1H : CH en 10) ; de 5,80 à 6,05 (mt, 2H : CH en 6 et CH en 11) ; 6,08 et 6,14 (2 t, J =

3 Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 26 de l'isomère Anti et CH en 26 de l'isomère Syn) ; de 6,45 à 6,55 (mt : CONH de l'isomère Anti) ; 6,54 (dd, J = 16 et 6 Hz : CH en 5 de l'isomère Anti) ; 6,61 (dd, J = 16 et 7 Hz : CH en 5 de l'isomère Syn) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 5H du Phényle et CONH de l'isomère Syn) ; 7,86 et 8,09 (2 s : respectivement CH en 20 de l'isomère Syn et CH en 20 de l'isomère Anti).

Exemple 17

(16R)-16-Méthoxyamino-16-désoxopristinamycine II_B

On place dans un ballon maintenu sous atmosphère d'azote, 10g de O-méthylloxime de la pristinamycine II_B (mélange 70 /30 des isomères Z et E), en solution dans 300 cm³ de méthanol et 100 cm³ d'acide acétique. Le mélange est refroidi à -70°C avant ajout de 10,3g de cyanoborohydrure de sodium. La température est laissée lentement remontée à environ 20°C et la réaction laissée sans agitation 48 heures. Un courant d'argon est passé pendant une heure dans la solution maintenue sous hotte aspirante, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite (2,7kPa) à 20°C et le résidu repris par 200 cm³ de chlorure de méthylène et 100 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est alcalinisée à pH 8 par addition de 30 cm³ de NaOH concentrée et le mélange agité 30 minutes avant d'être transféré en ampoule à décanter. La phase organique est décantée puis lavée par 2 fois 100 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7kPa), à 20°C, pour donner une huile incolore qui est agitée dans l'éther diéthylique, le précipité obtenu est filtrée. On obtient ainsi 9,1 g d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie-flash (éluant CH₂Cl₂-MeOH 97-3 en volumes). On isole 1,88 g de (16R)-16-Méthoxyamino-16-désoxopristinamycine II_B sous forme d'une poudre blanche fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (600 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,95 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ en 32) ; de 1,60 à 2,00 (mt, 6H : CH₂ en 15 - CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 26 et CH en 29) ; 1,80 (s, 3H : CH₃ en 33) ; 2,15 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 26) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,76 et 3,24 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH₂ en 17) ; de 3,45 à 3,55 (mt, 2H : CH en 16 et 1H du CH₂ en 9) ; 3,60 (s, 3H : O CH₃) ; 3,92 (mt, 2H : CH₂ en 24) ; 4,43 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,34 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,70 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,14 (mt, 1H : CONH) ; 6,18

(d, $J = 16$ Hz, 1H : CH en 11) ; 6,51 (dd, $J = 16$ et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,09 (s, 1H : CH en 20).

La O-méthyloxime (mélange 70 /30 des isomères Z et E) de la pristinamycine II_B peut être préparée de la manière suivante :

- 5 On place dans un tricol 20 g de pristinamycine II_B en solution dans 800 cm³ de pyridine anhydre puis on ajoute 4,2 g de chlorhydrate de méthoxyamine. Après 21 heures d'agitation, la pyridine est évaporée sous pression réduite (2,7 kPa), à 40°C, puis le résidu obtenu repris par 500 cm³ de chlorure de méthylène et 1 litre d'eau distillée. La phase organique est décantée, lavée par deux fois 1 litre d'eau distillée, séchée sur
- 10 sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), à 40°C, pour donner un résidu qui est agité dans 300 cm³ d'éther diéthylique. Le précipité est filtré, séché sous pression réduite (90 Pa) puis purifié par chromatographie-flash (éluant CH₂Cl₂-MeOH 95-5 en volumes). On obtient ainsi 16,9 g de O-méthyloxime de la pristinamycine II_B (mélange 70/30 des isomères Z et E) sous forme d'un solide blanc
- 15 fondant vers 198-199°C (déc) et qui est utilisé tel quel pour les opérations suivantes.

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,90 à 1,10 (mt, 9H : CH₃ en 30 - CH₃ en 31 et CH₃ en 32) ; 1,73 et 1,74 (2 s, 3H en totalité : respectivement CH₃ en 33 de l'isomère E et CH₃ en 33 de l'isomère Z) ; de 1,75 à 2,35 (mt : CH₂ en 25 - CH₂ en 26 - CH en 29 et 1H du CH₂ en 15 de l'isomère E) ; 2,51 et 2,65 (2 dd, respectivement $J = 17$ et 6 Hz et $J = 17$ et 5 Hz : CH₂ en 15 de l'isomère Z) ; de 2,65 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,00 (dd, $J = 13$ et 6 Hz : 1H du CH₂ en 15 de l'isomère E) ; 3,22 (d, $J = 6$ Hz : OH de l'isomère Z) ; de 3,30 à 3,45 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 3,58 et 3,68 (2 d, $J = 15$ Hz : CH₂ en 17 de l'isomère E) ; de 3,65 à 3,80 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 24) ; 3,62 et 4,04 (2 d, $J = 16,5$ Hz : CH₂ en 17 de l'isomère Z) ; 3,92 et 3,94 (2 s, 3H en totalité : respectivement OCH₃ de l'isomère Z et OCH₃ de l'isomère E) ; de 3,95 à 4,20 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 24) ; de 4,35 à 4,55 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; de 4,60 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ; de 4,80 à 4,90 (mt : CH en 13 de l'isomère E et CH en 14 de l'isomère Z) ; 5,06 (mt : CH en 14 de l'isomère E) ; 5,57 (d, $J = 9$ Hz : CH en 13 de l'isomère Z) ; de 5,60 à 5,90 (mt, 2H : CH en 10 et 30 CH en 6) ; 6,05 et 6,14 (2 d, $J = 16$ Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 11 de l'isomère E et CH en 11 de l'isomère Z) ; 6,28 (mt : CONH de l'isomère Z) ; 6,47 (d, $J = 16$ et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 7,47 (mt : CONH de l'isomère E) ; 7,77 (s : CH en 20 de l'isomère E) ; 8,08 (s : CH en 20 de l'isomère Z).

Exemple 18(16R)-16-Ethoxyamino-16-désoxopristinamycine II_B

En opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 1,53 g de O-éthylloxime de la pristinamycine II_B (mélange 50 /50 des isomères Z et E) en solution dans 45 cm³ de méthanol, 15 cm³ d'acide acétique et 1,67 g de cyanoborohydrure de sodium et après 67 heures de réaction, on obtient 1,4 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie-flash (éluant CH₂Cl₂-MeOH 97/3 en volume) pour donner 360 mg de (16R)-16-Ethoxyamino-16-désoxopristinamycine II_B sous forme d'un solide blanc fondant à 205°C.

10 Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,96 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ en 32) ; 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; de 1,60 à 2,00 (mt, 6H : CH₂ en 15 - CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 26 et CH en 29) ; 1,80 (s, 3H : CH₃ en 33) ; 2,14 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 26) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,76 et 3,26 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH₂ en 17) ; de 3,45 à 3,55 (mt, 2H : CH en 16 et 1H du CH₂ en 9) ; 3,79 (q, J = 7 Hz, 2H : CH₂ de l'éthyle) ; 3,93 (mt, 2H : CH₂ en 24) ; 4,43 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,34 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,70 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,13 (mt, 1H : CONH) ; 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,51 (dd, J = 16 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,08 (s, 1H : CH en 20).

La O-éthylloxime (mélange 70 /30 des isomères Z et E) de la pristinamycine II_B peut être préparée en opérant comme à l'exemple 17 mais à partir de 12 g de pristinamycine II_B, 2,44 g de chlorhydrate de O-éthyl hydroxylamine dans 400 cm³ de pyridine. Après extraction, et agitation dans l'éther diéthylique on obtient 11,28 g de O-éthylloxime de la pristinamycine II_B (mélange 70/30 des isomères Z et E), sous forme d'un solide jaune clair fondant vers 114°C (déc.) et qui est utilisé tel quel pour les opérations suivantes.

30 Spectre de R.M.N. ¹ H du mélange 70/30 des deux isomères Z/E (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,90 à 1,10 (mt, 9H : CH₃ en 30 - CH₃ en 31 et CH₃ en 32) ; de 1,25 à 1,35 (mt, 3H : CH₃ de l'Ethyle) ; 1,70 et 1,75 (2 s, 3H en totalité : respectivement CH₃ en 33 de l'isomère E et CH₃ en 33 de l'isomère Z) ; de 1,75 à 2,35 (mt : CH₂ en 25 - CH₂ en 26 - CH en 29 et 1H du CH₂ en 15 de l'isomère E) ; 2,52 et 2,68 (2 dd, respectivement J = 16,5 et 6 Hz et J = 16,5 et 5 Hz : CH₂ en 15 de l'isomère Z) ; de

2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,02 (dd, J = 13 et 5 Hz : 1H du CH₂ en 15 de l'isomère E) ; 3,25 (d, J = 6 Hz : OH de l'isomère Z) ; de 3,30 à 3,45 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 3,61 et 3,72 (2 d, J = 15 Hz : CH₂ en 17 de l'isomère E) ; de 3,70 à 3,80 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 24) ; 3,63 et 4,07 (2 d, J = 16 Hz : CH₂ en 17 de l'isomère Z) ; de 4,00 à 4,25 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 24 et OCH₃) ; de 4,40 à 4,55 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; de 4,65 à 4,90 (mt : CH en 27 - CH en 3 et CH en 14 de l'isomère Z) ; 4,91 (d, J = 9 Hz : CH en 13 de l'isomère E) ; 5,08 (mt : CH en 14 de l'isomère E) ; 5,59 (d, J = 9 Hz : CH en 13 de l'isomère Z) ; de 5,65 à 5,80 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,79 et 5,85 (2 dd, respectivement J = 17 et 2 Hz et J = 17 et 1,5 Hz, 1H en totalité : CH en 6 de l'isomère Z et CH en 6 de l'isomère E) ; 6,06 et 6,15 (2 d, J = 16 Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 11 de l'isomère E et CH en 11 de l'isomère Z) ; 6,24 (mt : CONH de l'isomère Z) ; de 6,40 à 6,55 (mt, 1H : CH en 5) ; 7,43 (mt : CONH de l'isomère E) ; 7,79 (s : CH en 20 de l'isomère E) ; 8,09 (s : CH en 20 de l'isomère Z).

Exemple 19

(16R)-16-Allyloxyamino-16-désoxopristinamycine II_B

En opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 1,46 g de O-allyloxime de la pristinamycine II_B (mélange des isomères Z/E 65/35), en solution dans 42 cm³ de méthanol, 14 cm³ d'acide acétique et 1,57 g de cyanoborohydrure de sodium et après 96 heures de réaction, on isole 1,3 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant CH₂Cl₂-MeOH 97/3 en volumes) pour donner 0,31 g de (16R)-16-Allyloxyamino-16-désoxopristinamycine II_B, sous forme d'un solide blanc fondant à 130°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,95 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ en 32) ; de 1,60 à 2,05 (mt, 6H : CH₂ en 15 - CH₂ en 25 - 1H du CH₂ en 26 et CH en 29) ; 1,80 (s, 3H : CH₃ en 33) ; 2,14 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 26) ; 2,24 (s large, 1H : OH) ; de 2,70 à 2,85 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,77 et 3,27 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH₂ en 17) ; de 3,45 à 3,55 (mt, 2H : CH en 16 et 1H du CH₂ en 9) ; 3,92 (mt, 2H : CH₂ en 24) ; 4,25 (mt, 2H : CH₂O) ; 4,43 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,23 et 5,30 (2 dd, respectivement J = 10 et 1,5 Hz et J = 18 et 1,5 Hz, 1H chacun : =CH₂ de l'allyle) ; 5,34 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,60 (mf, 1H : NH) ; 5,70 (mt, 1H : CH en 10) ;

5,80 (dd, $J = 16$ et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 5,95 (mt, 1H : CH de l'allyle) ; 6,12 (mt, 1H : CONH) ; 6,18 (d, $J = 16$ Hz, 1H : CH en 11) ; 6,51 (dd, $J = 16$ et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,09 (s, 1H : CH en 20).

5 La O-allyl oxime de la pristinamycine II_B (mélange 65/55 des isomères Z et E) peut être préparée en opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 5 g de pristinamycine II_B, 1,14 g de chlorhydrate de O-allyl hydroxylamine dans 200 cm³ de pyridine. Après extraction, et agitation dans l'éther diéthylique, on obtient 4,2 g de O-allyloxime de la pristinamycine II_B (mélange 65/55 des isomères Z et E), sous forme d'un solide ocre fondant à 102-104°C et qui est utilisé tel quel pour les opérations suivantes.

10 Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,90 à 1,10 (mt, 9H : CH₃ en 30 - CH₃ en 31 et CH₃ en 32) ; 1,73 et 1,74 (2 s, 3H en totalité : respectivement CH₃ en 33 de l'isomère E et CH₃ en 33 de l'isomère Z) ; de 1,75 à 2,35 (mt : CH₂ en 25 - CH₂ en 26 - CH en 29 et 1H du CH₂ en 15 de l'isomère E) ; 2,51 et 2,65 (2 dd, respectivement $J = 17$ et 6 Hz et $J = 17$ et 5 Hz : CH₂ en 15 de l'isomère Z) ; de 2,65 à 15 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,00 (dd, $J = 13$ et 6 Hz : 1H du CH₂ en 15 de l'isomère E) ; 3,22 (d, $J = 6$ Hz : OH de l'isomère Z) ; de 3,30 à 3,45 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 3,58 et 3,68 (2 d, $J = 15$ Hz : CH₂ en 17 de l'isomère E) ; de 3,65 à 3,80 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 24) ; 3,62 et 4,04 (2 d, $J = 16,5$ Hz : CH₂ en 17 de l'isomère Z) ; 3,92 et 3,94 (2 s, 3H en totalité : respectivement OCH₃ de l'isomère Z et OCH₃ de l'isomère E) ; de 3,95 à 4,20 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 24) ; de 4,35 à 4,55 (mt, 1H : 1H du CH₂ 20 en 9) ; de 4,60 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ; de 4,80 à 4,90 (mt : CH en 13 de l'isomère E et CH en 14 de l'isomère Z) ; 5,06 (mt : CH en 14 de l'isomère E) ; 5,57 (d, $J = 9$ Hz : CH en 13 de l'isomère Z) ; de 5,60 à 5,90 (mt, 2H : CH en 10 et CH en 6) ; 6,05 et 6,14 (2 d, $J = 16$ Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 11 de 25 l'isomère E et CH en 11 de l'isomère Z) ; 6,28 (mt : CONH de l'isomère Z) ; 6,47 (d, $J = 16$ et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 7,47 (mt : CONH de l'isomère E) ; 7,77 (s : CH en 20 de l'isomère E) ; 8,08 (s : CH en 20 de l'isomère Z).

Exemple 20

(16R)-16-Propyloxyamino-16-désoxopristinamycine II_B

30 En opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 1,5 g de O-propyloxime de la pristinamycine II_B (mélange 50/50 des isomère Z et E), en solution dans 45 cm³ de méthanol, 15 cm³ d'acide acétique et 1,61 g de cyanoborohydrure de sodium et après 50 heures de réaction, on isole 1,4 g d'un solide blanc qui est purifié par

chromatographie flash (éluant CH_2Cl_2 -MeOH 97/3 en volumes) pour donner 0,31 g de (16R)-16-Propyloxyamino-16-désoxopristinamycine II_B, sous forme d'un solide blanc fondant à 135°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 9H : CH_3 en 30 - CH_3 en 31 et CH_3 du Propyle) ; 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H : CH_3 en 32) ; de 1,55 à 1,70 (mt, 3H : 1H du CH_2 en 15 et CH_2 central du Propyle) ; de 1,70 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH_2 en 15 - CH_2 en 25 - 1H du CH_2 en 26 et CH en 29) ; 1,80 (s, 3H : CH_3 en 33) ; 2,14 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 26) ; de 2,20 à 2,35 (mf étalé, 1H : OH) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,75 (dd, $J = 16$ et 8 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 17) ; 3,27 (dd, $J = 16$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 17) ; de 3,40 à 3,55 (mt, 2H : CH en 16 et 1H du CH_2 en 9) ; 3,69 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H : OCH_2) ; de 3,85 à 4,00 (mt, 2H : CH_2 en 24) ; 4,43 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 9) ; de 4,65 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,36 (d, $J = 9$ Hz, 1H : CH en 13) ; de 5,40 à 5,60 (mf étalé, 1H : NH) ; 5,70 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, $J = 16$ et 1,5 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,14 (mt, 1H : CONH) ; 6,17 (d, $J = 16$ Hz, 1H : CH en 11) ; 6,51 (dd, $J = 16$ et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,08 (s, 1H : CH en 20).

La O-propyloxime de la pristinamycine II_B (mélange 85/15 des isomère Z et E) peut être préparée en opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 4 g de pristinamycine II_B, de 2,6 g de chlorhydrate de O-propyl hydroxylamine dans 60 cm^3 de pyridine. Après extraction, et séchage sous pression réduite (2,7 kPa), à 20°C, on obtient un solide qui est agité dans l'acétonitrile pour donner après filtration du précipité 2,75 g de O-propyloxime de la pristinamycine II_B (mélange 85/15 des isomère Z et E), sous forme d'un solide blanc fondant à 130-132°C et qui est utilisé tel quel pour les opérations suivantes.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 0,90 à 1,10 (mt, 12H : CH_3 en 30 - CH_3 en 31 - CH_3 en 32 et CH_3 du Propyle) ; de 1,60 à 1,75 (mt, 2H : CH_2 central du Propyle) ; 1,75 (s, 3H : CH_3 en 33) ; de 1,75 à 2,00 (mt, 4H : CH_2 en 25 - 1H du CH_2 en 26 et CH en 29) ; 2,15 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 26) ; 2,51 et 2,65 (2 dd, respectivement $J = 17$ et 6 Hz et $J = 17,5$ et 5 Hz, 1H chacun : CH_2 en 15) ; 2,74 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,20 (d, $J = 6$ Hz, 1H : OH) ; 3,38 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 9) ; 3,65 (d, $J = 15$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 17) ; 3,74 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 24) ; de 3,95 à 4,10 (mt, 4H : 1H du CH_2 en 24 - 1H du CH_2 en 17 et OCH_2) ; 4,43 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 9) ; 4,67 (dd, $J = 10$ et 3 Hz, 1H : CH en 27) ; 4,72 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 3) ; 4,83 (mt, 1H : CH en 14) ; 5,55 (d, $J = 9$ Hz, 1H : CH en 13) ; 5,69 (mt,

1H : CH en 10) ; 5,78 (dd, J = 17 et 1,5 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,13 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,26 (mt, 1H : CONH) ; 6,46 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,07 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 21

5 (16R)-16-Méthoxyamino-16-désoxopristinamycine II_A

Ce composé peut être obtenue en opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 3 g de O-méthyloxime de la pristinamycine II_A (mélange 65/25 des isomère Z et E), en solution dans 90 cm³ de méthanol, 30 cm³ d'acide acétique et 3,4 g de cyanoborohydrure de sodium et après une semaine de réaction à environ 20°C et une
10 semaine de réaction à 30-33°C. On obtient ainsi 3 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant CH₂Cl₂ - MeOH 97/3 en volumes) pour donner 0,36 g de (16R)-16-Méthoxyamino-16-désoxopristinamycine II_A, sous forme d'un solide blanc fondant à 150°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 6H : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ en 32) ; 1,59 (s large, 1H : OH) ;
15 de 1,65 à 1,85 (mt, 2H : CH₂ en 15) ; 1,73 (s, 3H : CH₃ en 33) ; 2,03 (mt, 1H : CH en 29) ; de 2,60 à 2,85 (mt, 2H : CH en 4 et 1H du CH₂ en 25) ; 2,64 (dd, J = 14 et 11 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 17) ; 2,85 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 25) ; 2,95 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,20 (dd, J = 14 et 2,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 17) ; 3,60 (s, 3H : OCH₃) ; 3,81
20 (d large, J = 18 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 4,22 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 24) ; de 4,30 à 4,55 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 9 - 1H du CH₂ en 24 et CH en 14) ; 4,83 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 4,96 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,47 (s large, 1H : NH) ; 5,65 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,90 (d large J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,03 (d large, J = 17 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,14 (t, J = 3 Hz, 1H : CH en 26) ; 6,62 (dd, J = 17 et 7
25 Hz, 1H : CH en 5) ; 7,48 (mt, 1H : CONH) ; 7,87 (s, 1H : CH en 20).

La O-méthyloxime de la pristinamycine II_A (mélange 65/35 des isomère Z et E) peut être obtenue en opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 8 g de pristinamycine II_A et de 1,43 g de chlorhydrate de méthoxyamine dans 80 cm³ de pyridine. Après évaporation de la pyridine sous pression réduite (2,7 kPa), à 45°C, extraction,
30 agitation du produit dans 300 cm³ d'éther diéthylique, filtration et lavage à l'éther diéthylique, on obtient, après séchage sous pression réduite (90 Pa), à 40°C, 7,51g de O-méthyloxime de la pristinamycine II_A (mélange 65/35 des isomère Z et E), sous

forme d'un solide blanc fondant vers 204°C et utilisé tel quel dans les opérations suivantes.

Exemple 22

(16R)-16-(1-Pyrrolidinyl)amino-16-désoxopristinamycine II_B

- 5 En opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 3 g de pristinamycine II_B en solution dans 30 cm³ de méthanol, de 9 g de sulfate de magnésium, de 1,6 cm³ de triéthylamine et de 1,4 g de chlorure de 1-aminopyrrolidine et après avoir ajouté après 18 heures d'agitation, 0,43 g de cyanoborohydrure de sodium et 1,5 cm³ d'acide acétique, le mélange réactionnel est agité 4 heures et conduit après traitement à 3,5 g
- 10 d'une poudre jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (90-5-5 en volumes)]. On obtient ainsi un solide qui est agité dans de l'éther éthylique, séparé par filtration pour donner 0,56 g de (16R)-16-(1-Pyrrolidinyl)amino-16-désoxopristinamycine II_B sous forme d'une poudre beige fondant vers 130°C.
- 15 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,95 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH₃ en 30 et CH₃ en 31) ; 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH₃ en 32) ; 1,53 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 15) ; de 1,70 à 2,20 (mt, 10H : 1H du CH₂ en 15 - CH₂ en 25 - CH₂ en 26 - CH en 29 et 2 CH₂ de Pyrrolidinyle) ; 1,83 (s, 3H : CH₃ en 33) ; de 2,70 à 2,90 (mt, 6H : CH en 4 - 1H du CH₂ en 17 et 2 CH₂N de Pyrrolidinyle) ; 3,06 (dd,
- 20 J = 16 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 17) ; de 3,40 à 3,50 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 9 et CH en 16) ; 3,82 et 3,97 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 24) ; 4,37 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 9) ; 4,57 (mt, 1H : CH en 14) ; 4,73 (dd, J = 9 et 3 Hz, 1H : CH en 27) ; 4,77 (dd, J = 10 et 2 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,41 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,68 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,78 (dd, J = 17 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,01 (mt, 1H : CONH) ; 6,18 (d,
- 25 J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,50 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,10 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 23

En opérant par analogie avec les exemples ci-dessus, on prépare également les produits suivants :

- 30 - (16R)-16-(Méthoxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II_B
 - (16R)-16-(Méthoxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II_A

- (16R)-16-(Ethoxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II_B
- (16R)-16-(Ethoxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II_A
- (16R)-16-(Méthyl)(propoxyl)amino-16-désoxopristinamycine II_B
- (16R)-16-(Méthyl)(propoxyl)amino-16-désoxopristinamycine II_A
- 5 - (16R)-16-(Allyloxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II_B
- (16R)-16-(Allyloxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II_A
- (16R)-16-(Cyclopropyl)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II_B
- (16R)-16-(Cyclopropyl)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II_A
- (16R)-16-(Méthyl)(propyne-2-yl)amino-16-désoxopristinamycine II_B
- 10 - (16R)-16-(Méthyl)(propyne-2-yl)amino-16-désoxopristinamycine II_A
- (16R)-16-(Méthyl)(1-pyrrolidiny)amino-16-désoxopristinamycine II_B

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de streptogramine selon l'invention, à l'état pur, associé à un dérivé de streptogramine du groupe B, le cas échéant sous forme de sel, et/ou sous
15 forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces
20 compositions, le produit actif selon l'invention, généralement sous forme d'association est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage
25 destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des
30 élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters

organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

- 5 La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

- 10 Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

- 15 Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

- 20 En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de streptogramine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au
25 sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 1 et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour, par voie orale pour un adulte.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

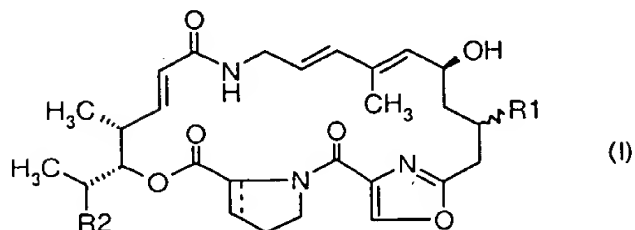
EXEMPLE

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 250 mg de produit actif, ayant la composition suivante:

	- (16R)-16-Diméthylamino-16-désoxopristinamycine II _A	175 mg
5	- pristinamycine I _B	75 mg
	- excipient : amidon, silice hydratée, dextrine, gélatine, stéarate de magnésium : qsp	500 mg

REVENDICATIONS

1 - Un dérivé du groupe A des streptogramines caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



dans laquelle

R_1 est un radical $-NR'R''$ pour lequel R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R'' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou $-OR'''$, R''' étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou $-NR_3R_4$, R_3 et R_4 pouvant représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre,

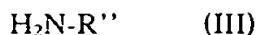
R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et

la liaison \sim représente une liaison simple ou une liaison double,

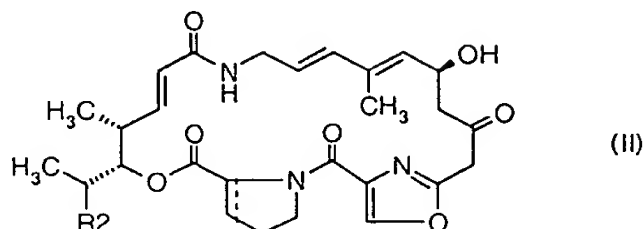
et dans laquelle sauf mention spéciale, les radicaux alcoyle sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 4 atomes de carbone, et la chaîne \sim en position 16 signifie : lorsque R'' est autre que $-OR'''$ ou $-NR_3R_4$, l'épimère R ou les mélanges des épimères R et S dans lesquels l'épimère R est majoritaire, et lorsque R'' est $-OR'''$ ou $-NR_3R_4$, les épimères R et S et leurs mélanges

ainsi que ses sels.

2 - Procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir une amine de formule générale :

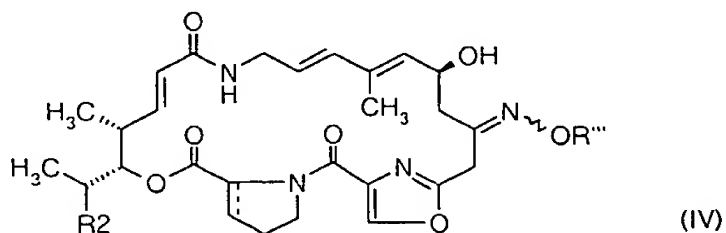


dans laquelle R'' est défini comme ci-dessus, sur une composante de la pristinaamycine naturelle de formule générale :



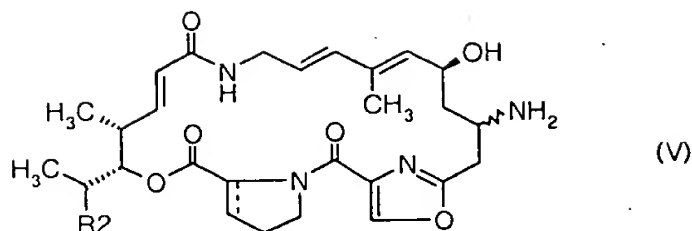
- 5 dans laquelle R_2 est défini comme dans la revendication 1, puis fait agir un agent réducteur de l'énamine (ou de l'oxime) intermédiaire obtenue et, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine selon la revendication 1 pour lequel R' est un radical méthyle, effectue une seconde amination réductrice, par action du formaldéhyde ou d'un dérivé générant le formaldéhyde in situ, suivie de la réduction de l'énamine intermédiaire, et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel, et/ou sépare son épimère R.

3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que pour préparer un dérivé de la streptogramine selon la revendication 1 pour lequel R'' est un radical $-\text{OR}'''$, l'oxime intermédiaire de formule générale :



dans laquelle R_2 et R''' sont définis comme dans la revendication 1, est isolée, puis transformée par réduction en un dérivé de streptogramine selon la revendication 1 pour lequel R' est un atome d'hydrogène, pouvant être éventuellement mis en oeuvre dans l'opération subséquente d'amination-réductrice.

- 20 4 - Procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir la cétone correspondante au radical R'' désiré, sur le dérivé aminé de formule générale :



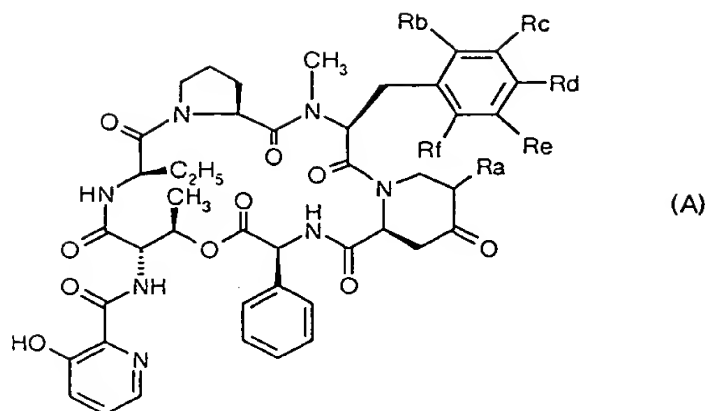
dans laquelle R₂ est défini comme précédemment, puis lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel R' est un radical méthyle, effectue une seconde amination réductrice, par action du formaldéhyde ou d'un dérivé générant le formaldéhyde in situ et réduction de l'énamine intermédiaire, et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel, et/ou sépare son épimère R.

5 - Associations caractérisées en ce qu'elles comprennent un dérivé de streptogramine du groupe A selon la revendication 1, et un dérivé de streptogramine du groupe B.

10 6 - Associations selon la revendication 5, caractérisées en ce que le dérivé de streptogramine du groupe B est choisi parmi des composantes naturelles ou des composante d'hémisynthèse.

7 - Associations selon la revendication 5, caractérisées en ce que le dérivé de streptogramine du groupe B est choisi parmi la pristinamycine IA, la pristinamycine IB, la pristinamycine IC, la pristinamycine ID, la pristinamycine IE, la pristinamycine IF, la pristinamycine IG, la virginiamycine S1, S3 ou S4, la vernamycine B ou C ou l'étamycine.

8 - Associations selon la revendication 5, caractérisées en ce que le dérivé de streptogramine du groupe B est choisi parmi les dérivés de streptogramines de formule générale :



dans laquelle,

1. Rb, Rc, Re et Rf sont des atomes d'hydrogène, Rd est un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino, et Ra est un radical de structure $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$ pour lequel R'a est pyrrolidinyl-3thio, pipéridyl-3(ou -4)thio pouvant être substitués par alcoyle, alcoylthio substitué par 1 ou 2 hydroxysulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino (lui même éventuellement substitué par mercapto ou dialcoylamino), ou substitué par 1 ou 2 cycles pipérazine éventuellement substitué, morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2,-3 ou -4, ou pyrrolidinyle-2 ou -3 (pouvant être substitués par alcoyle), ou bien Ra est un radical de structure $=\text{CHR}'\text{a}$ pour lequel R'a est pyrrolidinyl-3amino, pipéridyl-3(ou -4)amino, pyrrolidinyl-3oxy, pipéridyl-3(ou -4)oxy, pyrrolidinyl-3thio, pipéridyl-3(ou -4)thio pouvant être substitués par alcoyle, ou R'a est alcoylamino, alcoyloxy ou alcoylthio substitués par 1 ou 2 hydroxysulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino (lui même éventuellement substitué par dialcoylamino), ou par trialcoylammonio, imidazolyl-4 ou -5, ou par 1 ou 2 cycles pipérazine éventuellement substitué, morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2,-3 ou -4, ou pyrrolidinyle-2 ou -3 (pouvant être substitués par alcoyle), ou
Ra est un radical quinuclidinyl-3(ou -4)thiométhyle ou bien
2. Ra est un atome d'hydrogène et
 - a) soit Rb, Re et Rf sont des atomes d'hydrogène, Rd est un radical $-\text{NHCH}_3$ ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ et Rc est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle contenant 3 à 5 atomes de carbone [si Rd est $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$],

- b) soit Rb, Rd, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rc est un halogène, ou un radical aminomonoalkyle, aminodialkyle, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle en C₁ à C₃ ou trihalogénométhyle
- 5 c) soit Rb, Rc, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rd est un halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyléthylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalkyle, alcoyle en C₁ à C₆, aryle ou trihalogénométhyle
- d) soit Rb, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rc est halogène ou un radical aminomonoalkyle ou aminodialkyle, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalkyle, alcoyle en C₁ à C₃, et Rd est halogène ou un radical amino, aminomonoalkyle ou aminodialkyle, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalkyle, alcoyle en C₁ à C₆ ou trihalogénométhyle,
- 10 e) soit Rc, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rb et Rd représentent un radical méthyle.
- 9 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un
- 15 dérivé de la streptogramine selon la revendication 1, éventuellement en association avec un dérivé du groupe B des streptogramine, et/ou éventuellement en association avec tout diluant ou adjuvant compatible et pharmaceutiquement acceptable.

ORIGINAL

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW,
GARRETT & DUNNER, L.L.P.
1300 I Street, N.W.
Washington, D.C. 20005
202/408-4000

SERIAL NO: _____

DOCKET NO: 03806.0464